

氏名	中村 優子		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第	7896	号
学位授与年月	平成	28年	4月 30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study (子宮頸部細胞診異常に対するトリージとしての HPV タイピング検査の有用性: 多施設共同前向き研究)		
主査	筑波大学教授	医学博士	川上 康
副査	筑波大学准教授	医学博士	鬼塚 正孝
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	三好 浩稔
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	後藤 行延

論文の内容の要旨

(目的) 子宮頸癌は、ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染によって生じ、子宮頸癌のほぼ 100% から HPV DNA が検出される。HPV16 型が 40-50% を、HPV18 型が 15-20% を占め、発癌性 HPV とされる 13 タイプの中でも HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 型の 8 タイプが 90% 以上を占める。HPV 持続感染から前癌病変 (cervical intraepithelial neoplasia [CIN]) を経て浸潤癌を発症する多段階発癌とされている。治療の対象となるのは高度前癌病変 (CIN3) と浸潤癌のみで、軽度前癌病変はその多くが自然消失するので経過観察される。

子宮頸がん検診では子宮頸部細胞診陽性者に対し 2 次検診としてコルポスコピー下生検による組織学的評価を行うが、CIN3 以上の病変 (CIN3+) が検出される頻度は軽度細胞診異常 (low-grade squamous intraepithelial lesion [LSIL]) では 4~10% に過ぎず、高度細胞診異常 (high-grade squamous intraepithelial lesion [HSIL] / atypical squamous cells, cannot exclude HSIL [ASC-H]) でも 30-50% に留まる。CIN3+ と診断されるリスクが低くコルポスコピーや侵襲的生検をすぐに行わなくてもよい症例を選別することが出来れば過剰検査の回避やコスト低減につながることから、本研究では、HPV タイピング検査がそのような患者の選別に役立つかどうかを調べることを目的とした。

(対象と方法) 2010 年 4 月から 2012 年 3 月までに茨城県内 4 施設による多施設共同前向き研究を行った。コルポスコピー下生検を行った子宮頸部細胞診陽性患者を対象とし、細胞診と HPV タイピング検査の結果別に CIN3+ と診断されるリスクを解析した。生検標本については病理専門医 2 名による中央病理診断を行った。HPV タイピングは、子宮頸部擦過細胞から抽出した DNA を用いて loop-mediated isothermal amplification

審査様式 2 - 1

(LAMP) 法にて増幅した HPV DNA を DNA チップ (クリニチップ®HPV キット [積水メディカル、東京]) にて型判定を行った。427 名 (LSIL 214 名、HSIL 184 名、ASC-H 29 名) を LSIL 群と HSIL/ASC-H 群の 2 群に分けて解析を行った。子宮頸癌からの検出頻度がとくに高い 2 タイプ (HPV16/18)、子宮頸癌の 9 割以上を占める 8 タイプ (2 タイプ+HPV31/33/35/45/52/58)、発癌性 HPV 全 13 タイプ (8 タイプ+HPV39/51/56 /59/68) を HPV タイピング検査によって区別する場合に CIN3+ と診断されるリスクを解析した。本研究は各参加施設の倫理委員会の承認のもとに患者の同意を得て行われた。

(結果) 145 名 (34.0%) が CIN3+ と診断された。CIN3+ と診断されるリスクは HSIL/ASC-H 群 (56.3%) では LSIL 群 (11.7%) よりも有意に高かった。

LSIL 群において、2 タイプ陽性率は 29.4%、8 タイプ陽性率は 58.9%、13 タイプ陽性率は 74.8% であった。CIN3+ と診断される絶対リスクは、2 タイプ陽性者で 20.6% (95%信頼区間 12.5- 32.2)、8 タイプ陽性者で 19.8% (同 13.8- 27.6)、13 タイプ陽性者で 15.6% (同 10.8- 22.0) であった。一方、陰性の場合の CIN3+ リスクは 2 タイプ陰性者で 7.9% (95%信頼区間 4.6- 12.4)、8 タイプ陰性者で 0.0% (同 0.0- 4.2)、13 タイプ陰性者で 0.0% (同 0.0- 6.6) であった。

HSIL/ASC-H 群では、2 タイプ陽性率が 43.7%、8 タイプ陽性率が 85.4%、13 タイプ陽性率は 91.1% であった。CIN3+ と診断される絶対リスクは、2 タイプ陽性者で 66.7% (95%信頼区間 56.6- 75.4)、8 タイプ陽性者で 59.3% (同 52.1- 66.2)、13 タイプ陽性者で 57.7% (同 50.7- 64.5) であった。一方、陰性の場合の CIN3+ リスクは、2 タイプ陰性者で 48.3% (95%信頼区間 39.6- 57.2)、8 タイプ陰性者で 38.7% (同 23.7- 56.2)、13 タイプ陰性者でも 42.1% (同 23.1- 63.7) であった。

(考察) LSIL 群では 8 タイプ陰性であれば CIN3+ であるリスクは極めて低く、これらの症例では直ちにコルポスコピーおよび生検を行う必要がないと考えられた。LSIL の約 40% が 8 タイプ陰性であることから、HPV タイピング検査は LSIL 患者のコルポスコピー下生検を 40% 減らすことが可能である。

一方、HSIL/ASC-H 群では、2 タイプ・8 タイプ・13 タイプのいずれが陰性であっても、CIN3+ であるリスクは 35% 以上と高く、HPV タイピング検査の結果によってコルポスコピー下生検を省略することは出来ないと考えられた。

審査の結果の要旨

(批評) 本研究は、子宮頸癌の軽度細胞診異常者に対して 8 タイプを区別する HPV タイピング検査を実施することで、直ちにコルポスコピーを必要としない約 40% の低リスク患者を区別できることを明らかにした。本研究は、子宮頸癌検診ガイドライン策定に際して有用な根拠を与える有意義な論文といえる。

平成 28 年 3 月 2 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。